[Aus dem Institut für Hygiene und Bakteriologie an der Universität Straßburg (Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. Uhlenhuth.)]

Ueber die biologische Differenzierung normaler Tierharne mit Hilfe der anaphylaktischen Reaktion.

Inaugural-Dissertation

der medizinischen Fakultät

der

Kaiser-Wilhelms-Universität Straßburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

M. Rhein,
Medizinalpraktikant.

Jena
Gustav Fischer
1913.

[Aus dem Institut für Hygiene und Bakteriologie an der Universität Straßburg (Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. Uhlenhuth.)]

Ueber die biologische Differenzierung normaler Tierharne mit Hilfe der anaphylaktischen Reaktion.

Inaugural-Dissertation

der medizinischen Fakultät

der

Kaiser-Wilhelms-Universität Straßburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

M. Rhein,
Medizinalpraktikant.

Jena
Gustav Fischer
1913.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Straßburg.

Referent: Prof. Dr. Uhlenhuth.

Abdruck aus der
Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie.
I. Teil. Originale. Bd. XIX.

Zur Bestimmung der Herkunft tierischer Harne vermittelst chemischer Methoden stehen zwei Wege offen. Einerseits kann man in jedem Tierharn mit chemischen Methoden nach einem spezifischen Stoffe fahnden, andererseits kann man die quantitativen Verhältnisse der normal vorkommenden Harnbestandteile bei jeder Tierart feststellen und nach einem spezifischen Verhalten dieser Proportionen suchen. Keines dieser beiden Postulate liegt streng erfüllt in der Natur vor; außerdem sind unsere Kenntnisse über die vergleichende Chemie der Tierharne sehr gering. Eppinger (1), der einzige Autor, der eine Uebersicht über die Chemie der Tierharne gibt, schreibt: „Ueber die Zusammensetzung des Harnes der niederen Wirbeltiere liegt nur äußerst dürftiges Material vor.“ „Für die Säugetiere fehlen ebenfalls systematisch-vergleichende Harnuntersuchungen nach zoologischen Gesichtspunkten.“ Folgende Tatsachen erlauben eine, wenn auch sehr beschränkte, chemische Differenzierung von Tierharnen: Vögel- und Reptilienharn, die übrigens keine flüssige Konsistenz haben, enthalten hauptsächlich Harnsäure und fast keinen Harnstoff (1), Allantoin kommt im Menschenharn nur in Spuren vor (2), Guanin fehlt im Harn von Gänsen und Hühnern (3), Thioschwefelsäure ist im Katzen- und Hundeharn nachweisbar (4), und die Kynurensäure ist vorzugsweise im Harn von Hunden und Wölfen zu finden (5). In Bezug auf die Reaktion der Tierharne ist zu erwähnen, daß der Harn

Anm.: Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist auf der Mikrobiologenversammlung in Berlin, Ostern 1913, von Herrn Geheimrat Uhlenhuth kurz mitgeteilt worden (35).

der fleischfressenden Tiere meist sauer, derjenige der Pflanzenfresser meist alkalisch reagiert (6). Was das quantitative Verhalten der normalen Ausscheidungsprodukte anbelangt, so wurden folgende Spezifitäten festgestellt: im Menschenharn kommt in 1 Liter ca. 1 g Hippursäure vor bei 10 g Gesamt-N, im Rinderharn 12 g Hippursäure bei 7,5 g Gesamt-N. Rinderharn hat einen relativ geringen Phenol- und Indoxylgehalt im Vergleich zu dem hohen des Pferdeharns (7). Einen Ueberblick über den Gehalt der Haussäugetierharne an einigen Stoffen gibt Ellenbergers Physiologie der Haussäugetiere (8). Die Schwierigkeit, Spezifitäten in der chemischen Zusammensetzung der Tierharne herauszufinden, wird noch dadurch erhöht, daß die Zusammensetzung des Harns stark von der Ernährung abhängig ist. Ist es doch bekannt, daß man bei Kaninchen durch Tryptophanfütterung das Auftreten von der für Hunde und Steppenwölfe spezifischen Kynurensäure erzeugen kann (9). Ebenso schlägt die alkalische Reaktion der Pflanzenfresser in die saure um, wenn man ihnen Fleischkost gibt oder sie hungern läßt (6). Das Verhältnis von Ammoniak-N zum Harnstoff-N wird ebenfalls durch die Nahrung wesentlich beeinflußt (10). Es sind deshalb nur diejenigen analytischen Befunde verwertbar, die man bei Hungertieren oder bei streng auf eine Nahrung eingestellten Tieren gemacht hat.

Mit Hilfe der Methode der quantitativen Verhältnisse ist Wiechowski (11) zu phylogenetisch sehr interessanten Ergebnissen gelangt. Während beim Menschen die Harnsäure das hauptsächlichste (90 Proz.) Endprodukt des Purinstoffwechsels ist, macht, wie er nachgewiesen hat, vom niederen Säugetier bis zum Affen hauptsächlich das Allantoin (90 Proz.) die Purinausscheidung aus. Bei der Untersuchung verschiedener Affenharne konnte er feststellen, daß beim Schimpansen dieselben Verhältnisse obliegen wie beim Menschen, daß dagegen im Harn der vom Menschen entfernten Affen wie Macacus, Cynocephalus und Cercopithecus viel Allantoin zu finden ist. Es ist dieser Befund ein neuer Beweis für die Verwandtschaft zwischen Mensch und Affe, und als solcher ist er den Präzipitationsuntersuchungen Uhlenhuths an die Seite zu stellen. Unter demselben Gesichtspunkt betrachtet

gibt auch der Nachweis eines gemeinsamen Stoffwechselendproduktes bei Reptilien und Vögeln einen neuen Beweis für die Verwandtschaft zwischen diesen beiden Tierklassen. Ebenso deutet das gemeinsame Vorkommen der Kynurensäure bei Hund und Wolf auf verwandtschaftliche Beziehungen hin.

Gelingt es auch nicht, auf chemischem Wege in jedem Tierharn spezifische Stoffe zu finden, so kann man doch auf die Anwesenheit solcher Stoffe aus der Beobachtung schließen, daß Tiere mit gutem Geruchsorgan die Provenienz eines Tierharns erkennen und das durch ihr Gebaren kenntlich machen. Auch der Mensch soll bei guter Uebung den Ursprung wenigstens eines Haustierharnes am Geruch erkennen können. Marek (12) schreibt: „Der frisch gelassene Harn hat bei jeder Tiergattung einen spezifischen, eigenartigen Geruch, woran bei gewisser Uebung seine Provenienz erkannt werden kann. Namentlich hat der Pferdeharn einen eigentümlichen, intensiven aromatischen Geruch, der auf Formolzusatz noch deutlicher hervortritt. Einen weniger intensiven aromatischen Geruch läßt der Harn der Wiederkäuer erkennen, wohingegen der Hundeharn einen fleischbrüh- oder knoblauchartigen, der Katzenharn einen widerlich scharfen Geruch zeigt. Einen etwas widerlichen scharfen Geruch hat auch der Harn des Schweines."

Die Möglichkeit einer biologischen Differenzierung von Tierharnen läßt sich a priori bis zu einem gewissen Grade aus der regelmäßig festgestellten Anwesenheit von kolloidalen Eiweißkörpern im normalen Menschen- und Tierharn annehmen. Es kommen nach Mörner (13) in jedem normalen Menschenharn folgende Stoffe vor:

1) kleine Mengen Mukoid,
2) eine Nukleinsäure,
3) Chondroitinschwefelsäure,
4) geringe Mengen Serumalbumin.

Diese 4 Körper haben sämtlich Kolloidnatur und sind zu den Eiweißkörpern zu zählen, sie besitzen also sicher zwei der nach den heutigen Anschauungen für ein Antigen nötigen drei Eigenschaften (14). Ueber die dritte Eigenschaft des „Immunisierungsreizes" läßt sich allerdings nichts im voraus sagen. Die Existenz der adialysablen Stoffe ist erwiesen

worden durch die Arbeiten von Eliacheff (15), Mörner (13), Salkowski (16) und durch die im Hofmeisterschen Laboratorium unternommenen Untersuchungen von Sasaki (17), Pons (18), Savarè (19) und Ebbeke (20).

Die Anwesenheit spezifischer Hämolysine im Blut von Kaninchen, die mit normalem Harn behandelt worden waren, stellten Schattenfroh (21) und Přibram (22) fest. Der erstere konstatierte außerdem, daß die Harnantigene hohe Temperaturen vertragen und durch Bakterienwachstum nicht geschädigt werden. Spezifische Präzipitine erhielten Přibram (22), Landsteiner und von Eisler (23), letztere nach Einspritzung von 200 bis 400 ccm Harn. Dagegen berichten Friedenthal (24), Fleischmann und Michaelis (25), Schattenfroh (21) über einen negativen Ausfall der Präzipitinreaktion. Es scheint nach den vorliegenden Ergebnissen nur sehr selten zu gelingen, Präzipitine gegen Harn zu erzeugen. Wahrscheinlich spielen physikalisch-chemische Reaktionen zwischen zwei so differenten Lösungen wie Serum und Harn eine große Rolle und beeinflussen die Fällung der Kolloide. Tierharne mit Hilfe der Präzipitin- oder Hämolysinmethode zu differenzieren, hat keiner der oben genannten Autoren versucht.

Komplementbindung durch normalen Harn und spezifisches Menschenantiserum hat Wilson (26) nicht erhalten können.

Uhlenhuth und Händel (27, 28) erzeugten zum ersten Mal Anaphylaxie bei Meerschweinchen durch Vorbehandlung mit normalen Tierharnen und nach Behandlung mit den entsprechenden Tierseris. Sie schreiben: „Es reagierten sonach die mit Urin vorbehandelten Tiere in ausgesprochener Weise auf die Nachbehandlung mit dem entsprechenden Serum, während die Prüfung mit großer Urinmenge ohne jeden Einfluß blieb. Von Interesse erscheint die Beobachtung auch deshalb, weil die Tiere nur auf die Prüfung mit dem entsprechenden Serum unter Anaphylaxiesymptomen reagierten und es sonach mittels der Anaphylaxiereaktion eventuell möglich wäre, die Urine der einzelnen Tierarten zu differenzieren.

Es seien hier ihre Versuchsprotokolle angeführt:

Versuch 62.

4 Meerschweinchen werden 3mal mit je 1,0 ccm menschlichen Urins (nach chemischer Probe nicht eiweißhaltig) subkutan vorbehandelt.

Am 29. Tage erhalten:

Meerschw. 1 = 1,0 ccm Menschenser. ic. und zeigt = sehr schwere Symptome, erholt sich.
„ 2 = 3,0 „ menschl. Urins ic. u. zeigt = 0
„ 3 = 1,0 „ Menschenserum „ „ „ = sehr schw. Sympt.
„ 4 = 1,0 „ Rinderserum „ „ „ = 0

Versuch 63.

3 Meerschweinchen werden 3mal mit je 1,0 ccm Eselurin (nach der chemischen Probe nicht eiweißhaltig) subkutan vorbehandelt.

Am 45. Tage erhält:

Meerschw. 1 = 1,0 ccm Eselserum ic. u. zeigt = sehr schwere Sympt.,
„ 2 = 0,5 „ „ „ „ „ = leichte, aber deutliche Erscheinungen
„ 3 = 1,0 „ Menschenser. „ „ „ = 0

Die Möglichkeit, Tierharne zu differenzieren, ist also auch schon in dieser Arbeit ausgesprochen.

J. Minet und J. Leclercq (28) berichten dagegen über negative Resultate bei einmaliger Sensibilisation der Meerschweinchen. Da Uhlenhuth und Händel bei dreimaliger Sensibilisation deutliche Anaphylaxie erhielten, ist anzunehmen, daß die einmalige Vorbehandlung nicht genügt.

Der Zweck der vorliegenden Arbeit war folgender:

1) Es sollten die von Uhlenhuth und Händel über Harnanaphylaxie gemachten Beobachtungen geprüft und erweitert werden.

2) Es sollte untersucht werden, ob bei sensibilisierten Tieren die anaphylaktische Reaktion auch durch Seren verwandtschaftlich nahe stehender Tiere zu erzeugen ist.

3) Es sollte untersucht werden, ob der Antigencharakter eines normalen Menschenharns bei einstündigem Kochen, bei einmonatiger Fäulnis und bei einmonatiger Antrocknung an Filtrierpapier erhalten bleibt.

4) Es sollten mit Hilfe der anaphylaktischen Reaktion die aus einem biologischen Körper fließenden Abwässer auf die Anwesenheit von Menscheneiweißspuren hin untersucht werden. Aus dem gefundenen Resultat soll dann ein Schluß auf die Brauchbarkeit des betreffenden biologischen Körpers gezogen werden.

Die Möglichkeit, Tierharne zu differenzieren, hat nicht nur biologisches, sondern auch praktisches Interesse. Man kann vor die Aufgabe gestellt werden, eine Harnprobe auf ihre Herkunft untersuchen zu müssen. So soll es z. B. vorkommen, daß Typhusbacillenträger an Stelle ihres eigenen Harnes einen Tierharn der Untersuchungsstation einschicken. Auch sonst kann die Bestimmung der Provenienz eines Harns forensische Bedeutung haben.

I. Differenzierung von Tierharnen und Uebergreifen der Reaktion auf verwandtschaftlich nahestehende Tiere.

Uhlenhuth und Händel ist es gelungen, bei Meerschweinchen, die mit Menschenurin vorbehandelt waren, deutliche Anaphylaxie zu erzeugen durch intravenöse Nachbehandlung mit Menschenserum, nicht aber, wenn sie Menschenurin oder Rinderserum einspritzten. Ebenso reagierte ein mit Eselurin vorbehandeltes Meerschweinchen nur mit Eselserum und nicht mit Menschenserum. In Bezug auf das Uebergreifen der anaphylaktischen Reaktion auf verwandte Tierarten bei Vorbehandlung der Tiere mit Harn liegen noch keine Versuche vor. Bei Sensibilisierung mit Serum haben Uhlenhuth und Händel gefunden, daß die mit Affen- und Menschen-, Esel- und Pferde-, Hammel- und Ziegenserum eingespritzten Meerschweinchen bei Prüfung mit dem artververwandten Serum anaphylaktisch reagierten.

Um die Harne frei von Eiweiß aus dem Tierkörper zu erhalten, wurde den geschlachteten Tieren die Harnblase an Ureteren und Urethra unterbunden und in diesem Zustand ins Institut gebracht. Hier wurde vermittelst eines Trokarts der Harn aus der Blase gelassen. Sämtliche Harne wurden vor dem Einspritzen auf Anwesenheit von chemisch nachweisbarem Eiweiß mit der Essigsäure-Kochprobe und der Hellerschen Salpetersäureprobe untersucht. In keinem der benutzten Harne war Eiweiß nachzuweisen.

Versuch 1.

3 Meerschweinchen wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen mit je 1 ccm Hammelurin subkutan vorbehandelt. Im Harn war chemisch kein Eiweiß nachzuweisen.

Nach 32 Tagen wird Tier 1 und 2 mit $^1/_2$ ccm inakt. Hammelserum, Tier 3 mit $^1/_2$ ccm inakt. Ziegenserunm intravenös nachbehandelt. Die Tiere zeigten folgende Symptome:

Tier 1 schüttelt sich lebhaft, kratzt sich, ist sehr unruhig und kaut; es erholt sich wieder. Anaphylaxie zweifelhaft.

Tier 2 kaut sehr stark, schüttelt sich, bekommt lebhafte Krämpfe, fällt um, springt in die Höhe und stirbt nach 3 Minuten. Anaphylaxie positiv.

Tier 3 schüttelt sich, kratzt auf dem Boden, schreit lebhaft; es erholt sich wieder. Anaphylaxie schwach positiv.

Versuch 2.

3 Meerschweinchen wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 1 ccm Rinderharn subkutan eingespritzt. Im Harn war chemisch kein Eiweiß nachweisbar.

Nach 32 Tagen wurden Tier 1 und 2 mit je $^1/_2$ ccm inakt. Rinderserum, Tier 3 mit $^1/_2$ ccm inakt. Menschenserum intravenös nachbehandelt. Die Tiere zeigten folgende Symptome:

Tier 1 schreit laut, macht schnelle Gehbewegungen, hat deutliche Zwerchfellkrämpfe; es erholt sich wieder. Anaphylaxie positiv.

Tier 2 kratzt sich stark an der Schnauze, schreit laut; es erholt sich wieder. Anaphylaxie positiv.

Tier 3 zeigt keine Symptome.

Versuch 3.

3 Meerschweinchen wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen mit je 1 ccm Menschenharn subkutan vorbehandelt. Im Harn war chemisch kein Eiweiß nachzuweisen.

Nach 21 Tagen wurden Tier 1 und 2 mit je $^1/_2$ ccm inakt. Affenserum intravenös nachbehandelt. Um zu sehen, ob nicht etwa dem Affenserum primäre Toxizität innewohne, wurde einem nicht behandelten Meerschweinchen (4) $^1/_2$ ccm inakt. Affenserum intravenös eingespritzt. Die Tiere zeigten folgende Symptome:

Tier 1 kratzt sich an der Schnauze, schreit laut; es erholt sich wieder. Anaphylaxie schwach positiv.

Tier 2 kratzt sich an der Schnauze, stürzt nach einer Minute zu Boden, hat starke Atemnot; es erholt sich wieder nach 5 Minuten. Anaphylaxie positiv.

Tier 3 reibt sich an der Schnauze, kaut lebhaft, stellt sich auf die Hinterbeine, fällt auf die Seite und bekommt Krämpfe; es erholt sich wieder. Anaphylaxie positiv.

Tier 4 zeigt keine Symptome.

Aus diesen 3 Versuchsreihen ergibt sich, daß man mit Hilfe der anaphylaktischen Reaktion normale Tierharne bei Verwendung einer größeren Anzahl von Meerschweinchen differenzieren kann.

Allerdings sind die Krankheitssymptome der Versuchstiere nicht immer sehr ausgesprochen. Außerdem findet ein Uebergreifen der Reaktion auf verwandte Tierarten statt, so daß Hammel- und Ziegen-, Menschen- und Affenharn nicht voneinander zu unterscheiden sind.

II. Versuche mit gekochtem Harn.

Bekanntlich (29) ist es möglich, mit gekochtem Eiweiß Tiere zu sensibilisieren. Nach Uhlenhuth und Händel (27) wird jedoch die anaphylaktische Reaktion schwächer und verliert an Schärfe in Bezug auf ihre Spezifität. Schattenfroh (21) konnte keine Beeinträchtigung des Antigencharakters durch Kochen konstatieren.

Versuch 4.

3 Meerschweinchen wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 1 ccm normalen Menschenharns subkutan injiziert. Der Harn hatte eine Stunde lang im Dampfsterilisierapparat gestanden. Vor dem Kochen war im Harn kein Eiweiß chemisch nachzuweisen. Nach dem Kochen war der Urin trübe und es hatte sich ein Bodensatz im Glase gebildet. Vor den Injektionen wurde der Harn kräftig geschüttelt, um auch die abgesetzten Teile mit in die Spritze zu bekommen.

Nach 46 Tagen wurden die Tiere mit je $^1/_2$ ccm inakt. Menschenserum intravenös nachbehandelt. Die Tiere zeigten folgende Symptome:

Tier 1 und 2 zeigen keine Erscheinungen.

Tier 3 kaut stark, kratzt sich, schreit ein wenig; es erholt sich wieder. Anaphylaxie zweifelhaft.

Eine Stunde lang gekochter, normaler Menschenharn hat also seine anaphylaktogenen Eigenschaften verloren. Bei der geringen Menge Antigen im Harn war dieses negative Resultat zu erwarten.

III. Versuche mit gefaultem Harn.

Mit 14 Jahre altem, gefaulten Menschenblut konnten Uhlenhuth und Händel (27) in einer Versuchsserie Anaphylaxie erzeugen; in einer anderen erhielten sie negative Resultate. Schattenfroh (21) sah keine Beeinträchtigung der antigenen Eigenschaften durch das Wachstum der Bakterien.

Der zu dem Versuche benutzte Harn war normal und enthielt kein chemisch nachweisbares Eiweiß. Er wurde einen

Monat lang in einer mit einem Wattepfropfen versehenen Flasche aufbewahrt. Er roch bei Ansetzen des Versuches stark nach Ammoniak und war sehr trübe.

Versuch 5.

3 Meerschweinchen wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 1 ccm des faulen Harnes subkutan injiziert. Da an den Injektionsstellen harte Infiltrate entstanden, wurde die Injektion jedesmal an einer anderen Stelle vorgenommen. Die Infiltrate verschwanden später wieder.

47 Tage später wurden die Tiere mit je $^1/_2$ ccm inakt. Menschenserum intravenös nachbehandelt. Die Tiere zeigten folgende Symptome:

Tier 1 macht Brechbewegungen und ist krank; es erholt sich wieder. Anaphylaxie zweifelhaft.

Tier 2 und 3 zeigen keine Erscheinungen.

Es ergibt sich aus diesem Versuche, daß normaler Menschenharn, der 1 Monat lang gefault hat, keine anaphylaktogenen Eigenschaften mehr besessen hat. Der Harn bildet einen ausgezeichneten flüssigen Nährboden für allerhand zersetzende Bakterien und es ist anzunehmen, daß vor dem Tode dieser Bakterien durch die von ihnen hervorgerufene alkalische Reaktion (31) sämtliche Eiweißstoffe zersetzt sein werden.

IV. Versuche mit angetrocknetem Harn.

Mit Mumienmaterial und mit einem seit 11 Jahren ohne Zusatz konservierender Mittel angetrockneten Blutserum hatten Uhlenhuth und Händel noch deutliche Anaphylaxie erhalten. Es wurde im folgenden untersucht, ob es auch möglich ist, den Harn, wenn er längere Zeit an einem Papier angetrocknet war, anaphylaktisch nachzuweisen.

Der normale Menschenharn wurde an einem Filtrierpapier angesaugt und dieses Papier einen Monat lang in einem unbedeckten Glase stehen gelassen. Es blieb feucht und nahm einen moderig-ammoniakalischen Geruch an. Das Filtrierpapier wurde in eine der ursprünglichen Harnmenge gleiche physiologische Kochsalzlösung gebracht und die so erhaltene reich mit Papierfasern durchsetzte Flüssigkeit den Tieren eingespritzt.

Versuch 6.

3 Meerschweinchen wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 1 ccm des Extraktes subkutan eingespritzt. 36 Tage später wurden die Tiere mit je $^1/_2$ ccm inakt. menschlichen Serums intravenös nachbehandelt.

Keines der Tiere zeigt irgendwelche Erscheinungen.

Ein 1 Monat lang angetrockneter, normaler Menschenharn vermochte also nicht mehr, Meerschweinchen zu sensibilisieren. Das negative Resultat ist hauptsächlich auf Rechnung der mit der Antrocknung verbundenen Fäulnis zu setzen.

V. Versuche mit Abwässern.

Im allgemeinen soll ein gut arbeitender biologischer Körper keine fäulnisfähigen Stoffe mehr im Ausfluß liefern. Allerdings wird der Gehalt der Abwässer an organischer Substanz durch die biologischen Körper nur herabgesetzt, nicht aufgehoben. Ueber die Natur dieser organischen, durch Oxydation mit Permanganat nachzuweisenden Stoffe ist in der Literatur (31, 32, 33) nichts zu finden. Es ist nun interessant festzustellen, ob diese organischen Stoffe auch anaphylaktogen wirken, was ja bei den ersten Eiweißspaltungsprodukten (34) nachgewiesen ist, oder ob der Ausfluß nur dann antigenen Charakter annimmt, wenn er nicht mehr richtig arbeitet und kleine Mengen unzersetztes Eiweiß durchläßt. Bei der großen Verdünnung wären dann diese Spuren von Eiweiß nur durch Anaphylaxie nachzuweisen. Da sich in den Abwässern einer Anstalt meist Menschenharn, Menschenkot und tierische Abfälle aus der Küche befinden, so müssen neben menschlichen Eiweißkörpern auch tierische, namentlich Schweine- und Rindereiweiß, vorkommen. Aus äußeren Gründen konnte in den nachfolgenden Versuchen nur auf Anwesenheit von Menscheneiweiß untersucht werden.

Ließe sich also ein Parallelismus zwischen antigener Wirkung des Ausflusses und zwischen der Anwesenheit fauliger Gase nachweisen, so hätte man ein einfaches Mittel an der Hand, um den Wert eines biologischen Körpers zu prüfen. Dank dem freundlichen Entgegenkommen des Herrn Direktor Dr. Ransohoff konnte ich die Proben eigenhändig dem Ausfluß des Füllkörpers der Bezirksirrenanstalt Stephansfeld im Unterelsaß entnehmen. Da die Anlage, die seit 3 Jahren im Betrieb ist und sich gut bewährt hat, bei der Entnahme der Reparatur bedürftig war, wie mir der Herr Direktor versicherte, wurden 2 Proben dem Ausflusse entnommen. Die erste Probe wurde 2 Stunden nach Füllung des Körpers ent-

nommen, sie war vollständig geruchlos und klar, entsprach also den an einen gutgehenden Füllkörper zu stellenden Erwartungen; auch später, nach längerem Verweilen in geschlossener Flasche, entwickelte sich kein fauler Geruch. Die zweite Probe wurde $^1/_2$ Stunde nach Füllung des Körpers entnommen. Sie war leicht trübe und roch ein wenig nach Schwefelwasserstoff. Chemisch war nur in letzterer Probe mit Hilfe der Essigsäurekochprobe eine ganz geringe Menge Eiweiß nachzuweisen; Biuretreaktion war in keiner der beiden Proben zu erhalten. Die beiden Proben wurden schon am Tage nach der Entnahme dem Meerschweinchen eingespritzt.

Versuch 7.

3 Meerschweinchen wurden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 1 ccm Abwasserprobe 1 subkutan eingespritzt. Ein Tier verstarb an einer interkurrenten Erkrankung.

45 Tage später wurden die Tiere mit je $^1/_2$ ccm inaktivierten Menschenserums intravenös nachbehandelt.

Keines der Tiere zeigt irgendwelche Symptome.

Versuch 8.

3 Meerschweinchen wurden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 1 ccm der Abwasserprobe 2 subkutan eingespritzt. Die Tiere wurden nach den Injektionen krank und bekamen harte Infiltrate an den Injektionsstellen. Sie erholten sich jedoch alle wieder.

Nach 44 Tagen wurden sie mit je $^1/_2$ ccm inaktivierten Menschenserums intravenös nachbehandelt. Die Tiere zeigten folgende Symptome:

Tier 1 kaut lebhaft, kratzt sich an der Schnauze, bläht sich auf und hat starke Zuckungen; es erholt sich wieder. Anaphylaxie positiv.

Tier 2 und 3 haben keine deutlichen Erscheinungen.

Es ergibt sich aus diesen Versuchen, daß ein noch fäulnisfähige Stoffe enthaltender Ausfluß aus einem biologischen Körper auch noch anaphylaktogene Eigenschaften besitzt, daß dagegen ein einwandsfreier Ausfluß nicht mehr das Vermögen besitzt, Meerschweinchen zu sensibilisieren*). Beide Proben stellen zwei Extreme dar. In der einen ist chemisch und anaphylaktisch nachweisbares Eiweiß, sie ist trübe und riecht nach Schwefelwasserstoff; die andere

*) Aehnliche Versuche, die Herr Prof. Tashiro am hiesigen Institut mit Straßburger Kanalabwasser gemacht hat, verliefen negativ.

besitzt nichts von alledem. Es ließe sich nun aber auch der Fall denken, daß der infolge Mangels an chemisch nachweisbarem Eiweiß für einwandsfrei gehaltene Ausfluß in so geringen Mengen Eiweiß enthielte, daß erst nach längerer Zeit der Vorfluter verunreinigt wird. Bei der Empfindlichkeit der anaphylaktischen Reaktion wären dann diese Spuren anaphylaktisch nachzuweisen. Diese Schlußfolgerung ist allerdings nur eine Annahme, die erst durch weitere Versuche bestätigt werden müßte.

Zusammenfassung.

1) Mit Hilfe der anaphylaktischen Reaktion liessen sich normale Tierharne voneinander unterscheiden.

2) Die Unterscheidung versagte bei den Harnen verwandtschaftlich nebeneinander stehender Individuen, wie z. B. Ziege und Hammel, Mensch und Affe.

3) Ein eine Stunde lang gekochter, einen Monat lang gefaulter und einen Monat lang angetrockneter normaler Menschenharn hatte seinen antigenen Charakter verloren.

4) In einwandsfreien, geruchlosen, aus biologischen Körpern fließenden Abwässern war durch Anaphylaxie kein Menscheneiweiß mehr nachzuweisen.

— —

Herrn Geheimrat Prof. Uhlenhuth spreche ich meinen besten Dank aus für die Anregung zu dieser Arbeit und für das während derselben gezeigte Interesse, Herrn Prof. Hofmeister und Herrn Prof. Spiro danke ich für die Angaben bezüglich des chemischen Teiles und Herrn Privatdozent Dold für die freundliche Unterstützung.

Literaturnachweis.

1) Ellinger, A., Chemie des normalen Harns. In Oppenheimers Handbuch d. Biochem., Bd. 3, No. 1, p. 536.
2) Wiechowski, W., Biochem. Zeitschr., Bd. 19, 1909, p. 368.
3) Hoppe-Seyler, F., Med.-chem. Untersuchungen, Berlin 1866—1871, p. 584; zit. aus 1.
4) Schmiedeberg, O., Arch. f. Heilk., Bd. 8, 1867, p. 422; zit. aus 1.
5) Liebig, J., Liebigs Annal., Bd. 86, 1853, p. 125.
6) Abderhalden, E., Lehrb. d. physiol. Chem., 1909, p. 772.
7) Munk, J., Arch. f. Anat. u. Physiol., Suppl.-Bd. 22, 1880; zit. aus 1.
8) Ellenberger, Vergl. Physiol. d. Haussäugetiere, Bd. 1, p. 380.
9) Ellinger, A., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 43, 1904, p. 325.

10) Eppinger, H., Zeitschr. f. exp. Pathol., Bd. 3, 1906, p. 530.
11) Wiechowski, W., Prag. med. Wochenschr., 1912, No. 22.
12) Marek, Diagn. d. Krankh. d. Haussäugetiere, 1912, p. 663.
13) Mörner, K. A. H., Skand. Arch. f. Physiol., Bd. 6, 1895, p. 332.
14) Pick, E. P., Biochemie der Antigene. In Kolle-Wassermanns Handbuch d. pathog. Mikroorgan., 2. Aufl., Bd. 1, p. 687.
15) Eliacheff, P., Mém. Soc. Biol., T. 9, 1891, p. 71.
16) Salkowski, E., Berl. klin. Wochenschr., 1905, p. 1581 u. 1618.
17) Sasaki, K., Hofm. Beitr., Bd. 9, 1907, p. 386.
18) Pons, Ch., Ebenda, p. 392.
19) Savarè, M., Ebenda, p. 401.
20) Ebbeke, N., Biochem. Zeitschr., Bd. 12, p. 485.
21) Schattenfroh, A., Münch. med. Wochenschr., 1901, p. 1239, und Arch. f. Hyg., Bd. 44, 1901, p. 339; bisher fälschlich Zeitschr. f. Hyg. angegeben.
22) Přibram, H., Wien. klin. Wochenschr., 1911, p. 1001.
23) Landsteiner, K., und v. Eisler, Wien. klin. Rundschau, 1903, No. 1.
24) Friedenthal, H., Berl. klin.-ther. Wochenschr., 1904, No. 12; zit. aus 14.
25) Fleischmann und Michaelis, Fortschritte d. Med., Bd. 22, 1904 p. 1257.
26) Haswell, Wilson G., Journ. of Pathol. and Bacteriol., Vol. 13, 1909, p. 484.
27) Uhlenhuth und Händel, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, 1910, p. 761.
28) — — Ergebn. d. wissenschaftl. Med., 1910, H. 1.
29) Minet, J., et Leclercq, J., Compt. rend. Soc. Biol., T. 73, 1912, p. 166.
30) Literatur darüber bei R. Doerr, Allergie und Anaphylaxie. In Kolle-Wassermanns Handb. d. pathog. Mikroorgan., 2. Aufl., Bd. 2, p. 1003.
31) Kruse, Allgem. Mikrobiol., 1910, p. 576.
32) Dunbar, Leitfaden f. d. Abwässerreinigungsfr., 2. Aufl.
33) Schmiedtmann, Thumm und Reichle, in Handb. d. Hyg. von Rubner, Gruber u. Ficker, II, 2, p. 262.
34) Zunz, Edg., Bull. de l'Acad. de Méd. de Belgique, 27. V. 1911; zit. aus 14.
35) Uhlenhuth, Diskussionsbemerkungen. Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Ref., Bd. 57, Beiheft.

Lebenslauf.

Verfasser der Arbeit: „Ueber die biologische Differenzierung normaler Tierharne mit Hilfe der anaphylaktischen Reaktion", Marcel Rhein, wurde in Straßburg i. E. am 21. März 1888 als Sohn des dortigen Kaufmannes August Rhein geboren. Seine Schulbildung erhielt er am Protestantischen Gymnasium in Straßburg und bestand ebenda im Sommer 1906 die Reifeprüfung. Im Herbst desselben Jahres ließ er sich an der Universität Straßburg als Student der Medizin immatrikulieren und verbrachte hier seine ganze Studienzeit. Er bestand die ärztliche Vorprüfung im Mai 1909, die ärztliche Prüfung im Dezember 1912.

Seine Lehrer waren die Herren Professoren und Privatdozenten: Adrian, Bayer, Berg, Bethe, Blum, Braun, Cahn, Chiari, Czerny, Dietlen, Ehret, Ewald, Fehling, Frédéric, Freund, Fuchs, Gillot, Goette, Gulecke, Hannig, Hertel, Hofmeister, Jost, Ledderhose, v. Lichtenberg, Madelung, Manasse, Mandelstam, Meyer, Moritz, Mulzer, Pfersdorf, Polaczek, Römer, Schickele, Schlesinger, Schmiedeberg, Schwalbe, Spiro, Stolz, Ritter v. Tabora, Thiele, Uhlenhuth, Vogt, Weidenreich, Wenckebach, Wolff, Wollenberg.

Seit 1. Januar 1913 ist er als Praktikant am Hygienisch-bakteriologischen Institut der Universität Straßburg tätig.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.